

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS

1. INTRODUCCIÓN

El propósito de los estudios de estabilidad es proveer evidencia sobre la variación en la calidad de UNA (1) sustancia o producto farmacéutico en el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, la humedad y la iluminación, y establecer el período de validez de UN (1) producto, en el material de envase elegido y sus condiciones de almacenamiento, así como períodos de re-evaluación (*re-test*) de las sustancias y de los productos.

Este documento sobre requerimientos en “estudios de estabilidad para registro de medicamentos veterinarios para los países del Comité Americano de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET)” es un acuerdo de requisitos mínimos con la flexibilidad de utilizar diferentes enfoques para diversos productos cuando se cuente con el soporte científico reconocido.

Para su realización en cuanto a nivel de exigencia se tuvieron en cuenta:

- 1.1. Los informes de los distintos países.
- 1.2. *Stability testing of new veterinary drug substances and medical products recommended for implementation at step 7 of the VICH Steering Committee.*
- 1.3. El informe vigente para la Salud Pública del MERCADO COMÚN DEL SUR (MERCOSUR).
- 1.4. EMEA/CVMP/846/99 (emitido por el Comité de Productos Veterinarios de la UNIÓN EUROPEA).
- 1.5. Se tuvieron en cuenta, además, las problemáticas particulares de la Industria Farmacéutica Veterinaria en América Latina y el Caribe.

2. OBJETIVO Y ALCANCE

Establecer una guía para la realización de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios, con el fin de determinar su período de vida útil.

No se incluyen los productos veterinarios biológicos.

Estos estudios pueden ser requeridos para el registro y en los siguientes casos:

- 2.1. Modificación del período de validez, caducidad o vigencia.
- 2.2. En la renovación, cuando surja un cambio en las condiciones de aprobación o cuando el estudio original no se adecue a la presente normativa.
- 2.3. Cambio o inclusión de nuevos materiales del envase primario, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.4. Modificación cualitativa y/o cuantitativa de excipientes, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.5. Modificación del proceso de elaboración, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.6. Modificaciones del sitio de fabricación, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.7. Modificaciones en las especificaciones de un principio activo, cuando corresponda.

3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

- 3.1. Estudios de estabilidad acelerada: son estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o la modificación física de medicamentos veterinarios, usando condiciones extremas de almacenamiento, con el propósito de predecir el período de validez tentativo en las condiciones de almacenamiento comercial. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerado no siempre son predictivos de cambios físicos. El período de validez definido por predicción a partir de estos estudios deberá ser confirmado con los estudios de estabilidad de largo plazo.
- 3.2. Estudios de estabilidad de largo plazo: son estudios realizados bajo ciertas condiciones de almacenamiento a los medicamentos veterinarios de acuerdo con la zona climática del mercado al que van dirigidos en un período igual o superior al de validez. En este tipo de estudio también son evaluadas las características

físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un producto farmacéutico veterinario, con el fin de establecer el período de validez definitivo.

- 3.3. Zonas climáticas: son las CUATRO (4) zonas en las cuales se divide el mundo basado en las condiciones climáticas anuales prevalentes.

El programa del estudio de estabilidad debe considerar las zonas climáticas en las cuales será utilizado el medicamento veterinario.

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN
I	Templada
II	Subtropical con posible humedad elevada
III	Caliente y seca
IV	Caliente y húmeda

Organización Mundial de la Salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen fármacos conocidos en formas de dosificación convencionales” Informe técnico N 863. Anexo 5 de 1996

Para unificar los estudios de estabilidad de productos destinados a diferentes zonas climáticas, se permite utilizar la condición de Zona IV, considerada la más exigente.

4. SÍMBOLOS Y UNIDADES DE MEDIDAS

4.1. % HR: Porcentaje de Humedad Relativa.

4.2. °C: Grados Celsius.

5. PROCEDIMIENTO

5.1. Estudios de Estabilidad.

En términos generales, se considera que los objetivos principales de los estudios de estabilidad son:

OBJETIVO	TIPO DE ESTUDIO	USO
----------	-----------------	-----

<p>Seleccionar adecuadamente (desde el punto de vista de la estabilidad) las formulaciones, los envases primarios, cierre del medicamento veterinario y establecer sus condiciones de almacenamiento.</p> <p>Conocer el efecto de excursiones/apartamientos de temperatura fuera de la recomendada.</p>	<p>Acelerado.</p>	<p>Desarrollo del producto.</p>
<p>Determinar el tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.</p>	<p>Acelerado y Largo Plazo o Largo Plazo solamente.</p>	<p>Para el expediente de registro. Una vez finalizados los estudios a Largo Plazo, deberán presentarse a la autoridad sanitaria para su evaluación.</p>
<p>Sustentar el tiempo de vida útil declarado o autorizado.</p>	<p>Largo Plazo y/o seguimiento (<i>on-going</i>).*</p>	<p>Renovación de registro (cuando aplique).</p>
<p>Verificar que los cambios que se hayan introducido en la formulación, en el fabricante o en el proceso de manufactura afectan o no la estabilidad del producto, cuando la autoridad competente lo considere pertinente.</p>	<p>Acelerado y Largo Plazo o Largo Plazo solamente.</p>	<p>Modificación de las condiciones de aprobación que puedan afectar la estabilidad.</p>

* Nota: esta parte de la guía no tiene alcance para el estudio de estabilidad de seguimiento (*on-going*), estudio de estabilidad en uso o estudio de estabilidad del producto reconstituido.

5.2. ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO

5.2.1. Las condiciones del ensayo serán determinadas por la forma farmacéutica del producto.

5.2.2. Los estudios de estabilidad acelerados de los medicamentos veterinarios contenidos en materiales de envase y sistemas de cierre semipermeables, deben considerar a la temperatura y a la humedad

ANEXO VII

como factores catalíticos de degradación. En consecuencia, los productos contenidos en envases impermeables a los gases podrán ser conducidos bajo cualquier condición de humedad relativa.

5.2.3. Las condiciones del estudio de estabilidad acelerado serán:

5.2.3.1. Para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
A		
I	Templada	40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % HR SEIS (6) meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

5.2.3.2. Para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
A		
I	Templada	25° ± 2 °C / 60 % ± 5% HR SEIS (6) meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

5.2.4. Cuando hay cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado se pueden realizar ensayos adicionales en condiciones intermedias; dichos cambios deben ser sustentados. A modo de ejemplo de cambios significativos se enumeran los siguientes: una disminución de principio activo mayor al CINCO POR CIENTO (5 %), comparado a tiempo cero o no se cumple con los criterios de aceptación para

ANEXO VII

potencia en metodologías biológicas o inmunológicas, un aumento en el porcentaje de los productos de degradación que excede las especificaciones, no se cumple con el criterio de aceptación en el test de disolución, una disminución o un aumento en el pH o en otros parámetros excediendo los límites de las especificaciones establecidas, una desviación en los aspectos físicos: por ejemplo apariencia, color.

5.3. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LARGO PLAZO

5.3.1. Las condiciones de almacenamiento deben contemplar temperatura y humedad relativa (HR) definidas, constantes y controladas, según la zona climática del mercado al que va dirigido el producto.

5.3.2. Para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
A		
I	Templada	21 °C ± 2 °C / 45 % ± 5 % HR
II	Subtropical con posible humedad elevada	25 °C ± 2 °C / 60 % ± 5 % HR
III	Caliente y seca	30 °C ± 2 °C / 35 % ± 5 % HR
IV	Caliente y húmeda	30 °C ± 2 °C / 65 % ± 5 % HR

5.3.3. Para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
A		
I	Templada	5 °C ± 3 °C
II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

5.3.4. Para productos terminados destinados a almacenarse en congelación durante su comercialización:

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
A		
I	Templada	-20 °C ± 5 °C
II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

Organización Mundial de la Salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y producto terminado” Informe Técnico N° 953. Anexo 2 de 2009

Se podrán usar condiciones diferentes a las establecidas, siempre y cuando se justifiquen técnicamente. Estos cambios en las condiciones del estudio deben reflejarse en el rotulado del producto.

El laboratorio deberá presentar los estudios de estabilidad a largo plazo a la Autoridad Sanitaria que avalen el período de validez aprobado una vez que estos estén concluidos.

5.4. ROTULADO (INDICACIONES DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO)

Después de evaluada la estabilidad del producto, debe ser indicada en el envase primario y/o secundario, según corresponda, una de las siguientes recomendaciones.

CONDICIONES BAJO LAS CUALES SE LLEVÓ A CABO EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD	RECOMENDACIONES DE ROTULADO	FRASES ADICIONALES, SI FUERAN RELEVANTES
<ul style="list-style-type: none"> - Largo Plazo: 25 °C / 60 % HR - Acelerado: 40 °C / 75 % HR 	No almacenar/No conservar por encima de los VEINTICINCO GRADOS CENTÍGRADOS (25 °C)	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
<ul style="list-style-type: none"> - Largo Plazo: 25 °C / 60 % HR - Acelerado en condiciones 		

intermedias: 30 °C / 65 % HR		
- Largo Plazo: 30 °C / 65 % HR - Acelerado: 40 °C / 75 % HR	No almacenar/No conservar por encima de los TREINTA GRADOS CENTÍGRADOS (30 °C)	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
5 °C ± 3 °C	Almacenar/Conservar refrigerado (entre DOS GRADOS CENTÍGRADOS [2 °C] a OCHO GRADOS CENTÍGRADOS [8 °C])	No congelar.
-20 °C ± 5 °C ^(*)	Almacenar/Conservar congelado (entre MENOS VEINTICINCO GRADOS CENTÍGRADOS [-25 °C] a MENOS QUINCE GRADOS CENTÍGRADOS [-15 °C])	-

* Referencia: WHO Technical Report Series, N° 953, 2009 – Annex 2 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products – Appendix 3 Recommended labelling statements.

^(*) Quedan fuera del alcance de esta guía los productos ultracongelados que se conservan a temperaturas inferiores a los MENOS VEINTICINCO GRADOS CENTÍGRADOS (-25 °C)

A solicitud del titular del registro del producto, se podrá aceptar otro rango de temperatura en el rotulado, a criterio de la autoridad competente, siempre y cuando esté incluido dentro del indicado en la tabla precedente.

La propuesta de rotulado con rango de temperatura diferente a lo antes indicado, deberá estar debidamente justificada con un estudio de estabilidad específico, quedando su aprobación a criterio de la autoridad competente.

Se deben incluir cuando corresponda las informaciones adicionales tales como proteger de la luz, mantener en lugar seco, evite la congelación, descartar el producto sobrante una vez abierto el envase (en presentaciones multidosis

cuando no exista respaldo de estabilidad en uso), descartar el producto sobrante una vez diluido/reconstituido el producto (cuando no exista respaldo de estabilidad del producto una vez preparado).

5.5. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.5.1. Tabla de condiciones de almacenamiento, duración de los estudios, tiempos de muestreo y condiciones de los lotes.

PARÁMETRO		ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA*	ESTUDIO DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO
Duración del estudio		Mínimo SEIS (6) meses	Mínimo el tiempo que se quiera solicitar o sustentar para el producto
Frecuencias de muestreo		Mínimo CERO (0), TRES (3) y SEIS (6) meses	Mínimo cada SEIS (6) meses, los DOS (2) primeros años de estudio [CERO (0), SEIS (6), DOCE (12), DIECIOCHO (18), VEINTICUATRO (24) meses], y para cada año adicional posterior a los DOS (2) iniciales, mínimo cada DOCE (12) meses [TREINTA Y SEIS (36), CUARENTA Y OCHO (48), SESENTA (60) meses].
Tamaño y número de Lotes	Si el estudio se presenta para registro o modificación de formulación, fabricante o procedimiento	Mínimo TRES (3) lotes. Tamaño: industrial o representativo	Mínimo TRES (3) lotes (pueden ser los mismos que los utilizados en la estabilidad acelerada). Tamaño: industrial o representativo.

	Para comprobación o prolongación del período de vida útil	Los estudios de estabilidad acelerada no son válidos para este fin	Mínimo TRES (3) lotes Tamaño: industrial.
--	---	--	--

* Los requisitos mínimos para la aprobación de la estabilidad del producto, en ocasión del registro inicial, consisten en la presentación del estudio de estabilidad acelerada completo hasta el mínimo de SEIS (6) meses. De este modo se otorgará un período de validez provisorio de DOS (2) años para el producto hasta la conclusión final de los estudios de estabilidad a largo plazo, que son los que definirán el período de validez definitivo.

- 5.5.2 Los parámetros mínimos a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado de la solicitud de registro. Se deben considerar parámetros químicos (ejemplo: cuantificación), microbiológicos (ejemplo: esterilidad), físicos (ejemplo: tamaño de partícula), entre otros, que sean indicadores de estabilidad. Los productos de degradación deberán ser evaluados previamente y serán cuantificados cuando tengan relevancia terapéutica o toxicológica.
- 5.5.3. Cuando el producto contenga más de UN (1) principio activo, se podrá utilizar el más lábil de ellos como marcador de estabilidad, cuantificándose este en todos los tiempos de muestreo; mientras que los demás principios activos podrán ser cuantificados solo al tiempo inicial y final del estudio.
- 5.5.4. El ensayo de esterilidad o control microbiológico, cuando corresponda, como mínimo debe realizarse al comienzo y final del estudio.
- 5.5.5. Los métodos analíticos usados deben permitir distinguir cuantitativamente el principio activo de sus productos de degradación. Serán de preferencia cromatográficos, pero se podrán aceptar excepciones, si están justificadas técnicamente. Los métodos no farmacopeicos deben ser validados. Los métodos farmacopeicos deben

ser verificados.

- 5.5.6. El proceso de manufactura aplicado para los lotes en estudio será representativo de la preparación a nivel industrial, y debe suministrar al producto la misma calidad y cumplir las mismas especificaciones propuestas para el producto que se va a comercializar.
- 5.5.7. Cuando se trate de productos para reconstituir, se debe presentar adicionalmente estudio de estabilidad del producto reconstituido que avale el período de validez después de su preparación. Si la utilización es inmediata y total no se requiere este estudio, indicándose esta condición en los rótulos del producto. Adicionalmente, deberá demostrarse la estabilidad química y/o microbiológica del solvente cuando aplique, al menos durante el mismo período de vida útil del producto.

5.6. ENVASES EN QUE SE REALIZA EL ESTUDIO

Los estudios se deben desarrollar en los mismos envases en los cuales se comercializará el producto. Para productos cuya presentación comercial sea de gran tamaño podrá realizarse en UN (1) envase del mismo material, pero de menor capacidad, siempre y cuando tenga características geométricas similares y mismo sistema de cierre al que se comercializará.

En el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de UN (1) mismo material, el estudio de estabilidad se realizará, como mínimo, en el envase de menor tamaño ya que este es el que presenta las condiciones más desfavorables en cuanto a la relación superficie del envase en contacto con el producto.

Si existen DOS (2) o más envases de diferente material se deben realizar estudios en cada material de envase, salvo que se entreguen pruebas técnicas del material de envase que represente mayor riesgo de deterioro del producto, en cuyo caso el estudio debe ser realizado sobre este último.

Para diferentes presentaciones de un mismo producto se podrán establecer

períodos de validez diferentes siempre que estos se encuentren respaldados con estudios de estabilidad que así lo demuestren.

5.7. INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Debe contener:

5.7.1. Título.

5.7.2. Nombre del producto (o código identificatorio, en etapa de desarrollo).

5.7.3. Nombre de la instalación o laboratorio que realizó el estudio. Nota: en caso de tratarse de un tercero, debe acompañar el estudio junto con el contrato entre partes en donde se detallan las obligaciones y los derechos de cada una de ellas. Dicho documento debe presentarse junto al estudio bajo declaración jurada, para que se encuentre a disposición en el caso de que fuera necesario consultar información sobre la estabilidad del producto.

5.7.4. Nombre del laboratorio que elaboró los lotes.

5.7.5. Nombre y firma del profesional responsable.

5.7.6. Condiciones generales del estudio (fecha de fabricación, tipo/tamaño, envase primario, tipo de estudio y tiempo de estudio, número de lote, condiciones de almacenamiento, duración del estudio).

Ejemplo:

N° SERIE /LOTE	FECHA DE FABRICACIÓN	TIPO/ TAMAÑO	ENVASE PRIMARIO	TIPO DE ESTUDIO		TIEMPO DE ESTUDIO
AA50107	01/10/2007	Lote representativo / 30 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	SEIS (6) meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	TREINTA Y SEIS (36) meses

ANEXO VII

AB00207	15/10/2007	Industrial / 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	SEIS (6) meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	TREINT A Y SEIS (36) meses
AB00307	20/11/2007	Industrial / 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	SEIS (6) meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	TREINT A Y SEIS (36) meses

5.7.7. Composición cualitativa y cuantitativa completa del producto. Justificación del analito elegido como trazador de análisis, si aplica.

5.7.8. Tipo de material y especificaciones del envase primario utilizado, incluyendo el sistema de cierre.

5.7.9. Tabla de datos de concentración versus tiempo.

5.7.10. Especificaciones, métodos analíticos y estándares analíticos utilizados en todos los ensayos. Los documentos que acrediten la normalización de las soluciones titulantes o el origen de los estándares utilizados deberán ser presentados bajo declaración jurada para que se encuentren a disposición en el caso de que fuera necesario consultar información sobre la estabilidad del producto. Asimismo, de utilizar un estándar secundario, deberá contemplar la presentación de la trazabilidad con el correspondiente estándar primario.

5.7.11. De acuerdo con las referencias bibliográficas que respalden la metodología propuesta, podrá ser requerida su validación o verificación. El informe de dicha validación o verificación debe estar disponible en caso de ser requerido por la Autoridad Sanitaria.

5.7.12. Cálculos matemáticos, datos crudos, análisis estadístico, gráficos realizados para determinar el período de validez y registros instrumentales de

los diferentes análisis (que deben ser realizados en equipos que registren su fecha de realización) deben existir como respaldo del estudio, y deberán ser presentados con carácter de declaración jurada para que se encuentren a disposición en el caso de que fuera necesario consultar información sobre la estabilidad del producto.

5.7.13. Conclusiones del estudio, indicando claramente el período de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas, rubricado por el profesional actuante.

NOTA: A los fines de su aprobación, los estudios de estabilidad serán evaluados con base en los requisitos establecidos en la presente guía a partir de los informes presentados. Aquella documentación vinculada con carácter de declaración jurada quedará a disposición en el caso de que fuera necesario consultar mayor información.

GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD COMPLEMENTARIOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

1. INTRODUCCIÓN

Esta guía complementa la guía CAMEVET vigente para la realización de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios.

La guía de estabilidad vigente se enfoca en los estudios de estabilidad formales para registro de productos veterinarios en la región, pero quedaron excluidos de ella otros estudios complementarios, para poder tratarlos en forma específica en esta nueva guía.

2. OBJETIVO Y ALCANCE

El objetivo de la presente guía es el de armonizar los requisitos para la realización de los estudios complementarios a los estudios de estabilidad, para productos veterinarios, estableciendo un criterio unificado y acorde a la realidad de la región de las Américas.

No se incluyen los productos biológicos.

El alcance de esta guía de estudios complementarios a los estudios de estabilidad comprende:

- **Estudios de estabilidad en uso:**
 - Estudio de estabilidad de productos que se reconstituyen previo a su uso.
 - Estudio de estabilidad de envase abierto.
 - Estudio de estabilidad del producto en el agua de bebida o en el alimento.
- **Estudio de estabilidad de productos en comercialización (Estabilidad de seguimiento u *on-going*).**

La finalidad de estos estudios se resume en el siguiente cuadro:

Estabilidad de productos que se reconstituyen previo a su uso	✓	Registro o renovación de registro.
	✓	Modificación del período de validez.
	✓	Cambio de material de envase primario.
	✓	Cambios en la composición cuali-cuantitativa del producto, cuando la autoridad competente lo

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cambios en el proceso de elaboración, cuando la autoridad competente lo considere necesario. ✓ Cambio en el sitio de fabricación, cuando la autoridad competente lo considere necesario. ✓ Es una presentación voluntaria a registro o renovación de registro ya que puede evitarse indicando en rótulos una leyenda de uso a corto plazo para el producto abierto. ✓ Ídem anterior.
Estudio de estabilidad de envase abierto	<p>Es una presentación voluntaria a registro o renovación de registro ya que puede evitarse indicando en rótulos una leyenda de uso a corto plazo para el producto abierto.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Registro o renovación de registro. ✓ Modificación del período de validez. ✓ Cambios en la composición cuali-cuantitativa del producto, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
Estudio de estabilidad del producto en el agua de bebida o en el alimento	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cambios en el proceso de elaboración, cuando la autoridad competente lo considere necesario. ✓ Cambio en el sitio de fabricación, cuando la autoridad competente lo considere necesario. ✓ Es una presentación voluntaria a registro o renovación de registro ya que puede evitarse indicando en rótulos una leyenda de uso a corto plazo para el alimento o el agua medicada. ✓ Es información de estabilidad que puede estar disponible, a requerimiento de la autoridad regulatoria, durante todo el ciclo de vida del producto en comercialización.
Estudio de estabilidad de productos en comercialización (Estabilidad de seguimiento u <i>on-going</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Puede complementar o reemplazar una estabilidad formal que haya perdido vigencia por actualización de normativas. ✓ Puede ser soporte suficiente para justificar una extensión de validez.

3. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL PRODUCTO EN USO

Se detallan a continuación los estudios de estabilidad que es necesario realizar para productos veterinarios a fin de garantizar su validez durante su utilización.

Se recomienda la realización del ensayo en DOS (2) lotes, UNO (1) de los cuales debe ser elegido cercano al vencimiento.

Para la primera presentación a registro de un producto veterinario solo se completará el

estudio sobre el lote recién elaborado.

Los resultados del lote cercano al vencimiento quedarán pendientes para su presentación al finalizar el estudio.

3.1 Estudio de estabilidad de productos que se reconstituyen previo a su uso.

Los productos que requieren de una preparación previa para su utilización, como ser una disolución o suspensión en agua o en un diluyente acompañante, deben ser sometidos a un estudio de estabilidad para garantizar un período de validez definido en estas condiciones.

Se exceptúa de este estudio el producto cuyo uso fuera inmediato y completo dentro de las VEINTICUATRO HORAS (24 h) de preparación.

3.1.1. Diseño del estudio

- Cantidad de lotes: se deben elegir como mínimo DOS (2) lotes, UNO (1) recién elaborado y el segundo, cercano al vencimiento. Se podrán utilizar lotes a escala piloto o industrial.
- Cantidad de muestras: se tomarán como mínimo DOS (2) envases de cada lote, realizándose como mínimo UN (1) análisis independiente de cada envase a cada tiempo.

Adicionalmente, si el protocolo del estudio lo solicitara, se tomarán los envases necesarios para los controles microbiológicos.

- Envase: se mantendrá el envase comercial de los lotes seleccionados. Si hubiera más de una opción de material de envase, se hará un estudio independiente para cada uno de ellos. Para distintos tamaños del mismo tipo de envase, se seleccionará el tamaño de presentación que implique el desafío mayor durante el uso.
- Condiciones de almacenamiento: se definirán las condiciones de temperatura y, si corresponde, también humedad, a las cuales se conservarán las muestras durante todo el estudio, de acuerdo con

las características particulares del producto y su modo de conservación recomendado.

- Frecuencia de muestreo: se analizarán las muestras como mínimo a tiempo inicial (0) y al final del período de validez previsto.
- Modo de muestreo: luego de la reconstitución del producto según se indica en rótulos, la toma de muestra se realizará retirando del envase porciones con frecuencia definida, agotando el contenido en la porción muestreada a tiempo final. Se analizarán como mínimo las porciones a tiempo inicial y final, el resto podrá descartarse. Se debe justificar el diseño del muestreo basado en el modo de uso real del producto y la evaluación de ese riesgo.
- Análisis a realizar: se efectuarán como mínimo los análisis de contenido del principio activo, de aspecto y otros que se consideren relevantes para la formulación en estudio. Los análisis microbiológicos se realizarán a tiempo inicial y final, si fueran relevantes a criterio científico del investigador, con base en el riesgo de contaminación del producto, justificando en cada caso.

En caso de formulaciones estériles multidosis, el criterio microbiológico podrá cumplirse mediante la realización de pruebas de eficacia antimicrobiana.

3.1.2. Rotulado

Se indicará una de las siguientes leyendas, acorde a las conclusiones del informe de estabilidad realizado:

- El producto, una vez reconstituido, es estable por un período de X horas/días, a la temperatura de conservación indicada.
- El producto, una vez reconstituido, es estable por un período de X días, mientras se conserve refrigerado (entre 2 y 8°C).
- El producto, una vez reconstituido, es estable por un período de X días, mientras se conserve congelado (entre -25 y -15°C).

Si no existiera evidencia de estabilidad en condiciones de reconstitución, se indicará la siguiente leyenda:

- El producto una vez reconstituido deberá usarse en su totalidad dentro de las VEINTICUATRO HORAS (24 h) o descartar el remanente.

3.2 Estudio de estabilidad de envase abierto

Los productos luego de su apertura inicial se considera que permanecen estables para el uso durante un período de TREINTA (30) días, conservados en las mismas condiciones propuestas en rótulos. En caso de productos estériles, se deberá realizar una prueba de eficacia antimicrobiana para cubrir el riesgo microbiológico durante este plazo.

En caso de los productos sólidos que se usan en mezcla directa con el alimento, el plazo que se acepta sin necesidad de justificación es de TRES (3) meses.

Si fuera requerido prolongar los períodos aquí definidos por necesidad de uso de un producto en particular, deberá realizarse un estudio de estabilidad de envase abierto.

3.2.1. Diseño del estudio

- Cantidad de lotes: se deben elegir como mínimo DOS (2) lotes, UNO (1) recién elaborado y el segundo, cercano al vencimiento. Se podrán utilizar lotes a escala piloto o industrial.
- Cantidad de muestras: se tomarán como mínimo DOS (2) envases de cada lote, realizándose como mínimo UN (1) análisis independiente de cada envase a cada tiempo.

Adicionalmente, si el protocolo del estudio lo solicitara, se tomarán los envases necesarios para los controles microbiológicos.

- Envase: se mantendrá el envase comercial de los lotes elegidos. Si hubiera más de una opción de material de envase, se hará un

estudio independiente para cada uno de ellos. Para distintos tamaños del mismo tipo de envase, se seleccionará el tamaño de presentación que implique el desafío mayor durante el uso.

- Condiciones de almacenamiento: se definirán las condiciones de temperatura y, si corresponde, también humedad, a las cuales se conservarán las muestras durante todo el estudio, en coincidencia con las del estudio de estabilidad de largo plazo.
- Frecuencia de muestreo: se analizarán las muestras como mínimo a tiempo inicial (0) y final del período de validez previsto.
- Modo de muestreo: la toma de muestra se realizará retirando del envase porciones con frecuencia definida, agotando el contenido en la porción muestreada a tiempo final. Se analizarán como mínimo las porciones a tiempo inicial y final, el resto podrá descartarse. Se debe justificar el diseño del muestreo basado en el modo de uso real del producto y la evaluación de ese riesgo.
- Análisis a realizar: se efectuarán como mínimo los análisis de contenido del principio activo, de aspecto y otros que se consideren relevantes para la formulación en estudio. Los análisis microbiológicos se realizarán a tiempo inicial y final, si fueran relevantes a criterio científico del investigador con base en el riesgo de contaminación del producto, justificando en cada caso. En caso de formulaciones estériles multidosis, el criterio microbiológico podrá cumplirse mediante la realización de pruebas de eficacia antimicrobiana.

3.2.3. Rotulado

Se indicará una de las siguientes leyendas, acorde a las conclusiones del informe de estabilidad realizado:

- El producto una vez abierto es estable por un período de X días, a la temperatura de conservación indicada.

Si no existiera evidencia de estabilidad en condiciones de envase abierto, se indicará la siguiente leyenda:

- El producto una vez abierto deberá usarse en su totalidad en un plazo no mayor a TREINTA (30) días/tres (3) meses o descartar el remanente.

3.3. Estudio de estabilidad del producto en agua de bebida o en el alimento.

Los productos cuya finalidad es el uso en el agua de bebida de los animales o en mezcla con el alimento podrán ser sometidos a un estudio de estabilidad desde la preparación en agua o la preparación de la mezcla con el alimento, hasta el máximo plazo de utilización, a fin de garantizar su validez en estas condiciones.

Se exceptúa de este estudio el producto cuyo uso en agua o en alimento fuera inmediato y completo dentro de las VEINTICUATRO HORAS (24 h) de preparación de la mezcla.

Se exceptúan también de este estudio los productos sólidos que se aplican en mezcla directa con el alimento (sin procesos adicionales), hasta un plazo de TRES (3) meses desde la preparación de esta mezcla.

Dada la variabilidad y la complejidad de la alimentación animal en cuanto a matrices alimenticias, especies y categorías, se elegirá solo un modelo de estudio a fin de evaluar la estabilidad, y se considerará representativo para todas las combinaciones posibles. Esta elección se justificará con base en un análisis de riesgo.

3.3.1. Diseño del estudio

- Cantidad de lotes de producto: mínimo DOS (2) lotes de producto en escala piloto o industrial.

Cantidad de lotes de alimento: mínimo UN (1) lote de alimento, preferentemente de la especie y categoría de mayor utilización del producto. El alimento medicado se preparará para el estudio en la dosis y forma de uso indicado en rótulos.

ANEXO VII

Si la mezcla del producto con el alimento llevara un procesamiento adicional de granulado, extrusado o peletizado, se deberán indicar las condiciones de este tratamiento y realizar el análisis de contenido del principio activo antes y después del mismo para comprobar la resistencia del principio activo en esas condiciones.

En caso de afectarse la concentración del principio activo por el procesado del alimento, se permitirá realizar una sobredosificación adecuada para la compensación de concentración.

- Agua: para el estudio en agua de bebida, es recomendable elegir el tipo de agua más crítico a ser usado con el producto (clorada, no clorada, agua dura, etc.).
- Cantidad de muestras: mínimo de DOS (2) muestras independientes analizadas en cada tiempo.
- Condiciones de almacenamiento: se almacenarán las aguas en recipiente tapado y las mezclas de alimento en recipiente cerrado, a temperatura ambiente, simulando un uso real. Deben describirse y justificarse las condiciones elegidas.
- Frecuencia de muestreo: se analizarán las muestras como mínimo a tiempo inicial (0) y final del período de validez previsto.
- Modo de muestreo: la toma de muestra se hará tomando una porción proporcional del agua o del alimento, en cada punto de muestreo. De esa porción se pesará o medirá la alícuota para análisis, descartando el sobrante de muestra.
- Análisis a realizar: se efectuarán como mínimo los análisis de contenido del principio activo y de aspecto.

3.3.4. Rotulado

Se indicará una de las siguientes leyendas, acorde a las conclusiones del informe de estabilidad realizado:

ANEXO VII

- El producto, una vez mezclado con el alimento, permanece estable por un período de X días. Proteger de la humedad y las temperaturas extremas.
- El producto mezclado con el alimento soporta el proceso de peletización/extrusión, permaneciendo estable durante X días. Proteger de la humedad y las temperaturas extremas.
- El agua de bebida medicada permanece estable por un período de X tiempo, a temperatura ambiente. No obstante, se recomienda renovar diariamente el agua de bebida de los animales.
- Si no existiera evidencia de estabilidad en condiciones de mezcla con el agua o el alimento, se indicará la siguiente leyenda:
 - El agua de bebida medicada deberá utilizarse en su totalidad en un plazo de VEINTICUATRO HORAS (24 h) o descartar el remanente.
 - El alimento mezclado con el producto deberá usarse en su totalidad en un plazo de VEINTICUATRO HORAS (24 h) / TRES (3) meses (según corresponda) o descartar el remanente.

4. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS EN COMERCIALIZACIÓN (estudio de estabilidad de seguimiento u *on-going*)

Los estudios de estabilidad formal realizados sobre productos veterinarios conservan su vigencia a lo largo de toda la vida del producto, excepto cuando se hubieran producido cambios mayores en la formulación o su método de fabricación.

No obstante esto, los productos veterinarios ya registrados, en estado de comercialización activa, deben garantizar que su estabilidad se mantiene controlada a lo largo del tiempo.

Con este fin se realizan los denominados estudios de estabilidad de seguimiento o “en

comercialización” (*on-going*).

Son estudios de estabilidad de revisión o confirmación del período de validez que se realizan durante todo el ciclo de vida del producto y complementan los estudios de estabilidad efectuados para el registro inicial.

4.1. Diseño del estudio

- Cantidad de lotes: se deben incluir en el plan de estabilidad de seguimiento un mínimo de UN (1) lote a escala productiva comercial, cada TRES (3) años, de cada producto veterinario.
- Cantidad de muestras: se reservarán como mínimo DOS (2) envases de cada lote, para cada tiempo de muestreo, realizándose como mínimo UN (1) análisis independiente de cada envase a cada tiempo.

Si el protocolo del estudio lo solicitara, se tomarán envases adicionales en caso de ser necesarios para los controles microbiológicos.

- Envases: se mantendrá el envase comercial de los lotes elegidos. En caso de envases de gran tamaño [mayores a UN KILOGRAMO (1 kg) o UN LITRO (1 l)], se podrán utilizar envases de menor capacidad siempre y cuando se trate del mismo material, sean geoméricamente proporcionales y del mismo sistema de cierre.
- Condiciones de almacenamiento: se colocarán las muestras en cámaras de estabilidad o cuartos acondicionados respetando las condiciones de conservación vigentes para el producto.
- Frecuencia de muestreo: se analizarán las muestras a tiempo inicial (0) y luego anualmente hasta el fin del período de validez requerido.
- Modo de muestreo: en cada tiempo se abren DOS (2) envases nuevos de cada lote de producto y se toma la porción de muestra necesaria de cada uno para realizar los análisis en forma independiente.
- Análisis a realizar: se efectuarán como mínimo todos los análisis especificados para el producto terminado incluyendo el de contenido del

principio activo, así como otros ensayos adicionales que se consideren relevantes como indicadores de estabilidad. Los análisis microbiológicos se realizarán como mínimo a tiempo inicial y final.

4.2. Interpretación de resultados

- Este informe se pondrá a disposición de las autoridades regulatorias en cualquier momento del ciclo de vida comercial del producto, cuando sea necesario complementar los estudios de estabilidad ya presentados a registro.
- Los estudios de estabilidad de productos en comercialización realizados sobre un mínimo de TRES (3) lotes, pueden complementar o reemplazar una estabilidad formal que haya perdido vigencia por actualización de normativas.
- Los estudios de estabilidad de productos en comercialización, realizados sobre un mínimo de TRES (3) lotes, pueden justificar la extensión de validez de un producto.

5. PREMISAS COMUNES A TODOS LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD COMPLEMENTARIOS

- Se confeccionará un informe siguiendo los lineamientos del punto 5.7 del documento CAMEVET EST0010 (Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios).
- Los métodos analíticos usados deben permitir distinguir cuantitativamente el principio activo de sus productos de degradación. Serán de preferencia cromatográficos, pero se podrán aceptar excepciones, si están justificadas técnicamente. Los métodos no farmacopeicos deben ser validados. Los métodos farmacopeicos deben ser verificados.
- Los registros instrumentales de los diferentes análisis no son parte del informe pero pueden ser exigidos por la autoridad competente. Estos deben ser realizados en equipos que registren su fecha de realización. Los registros instrumentales, de control de condiciones ambientales de almacenamiento y registros de fabricación

de los lotes de productos objeto del estudio, deben existir como respaldo del estudio.

- El criterio de aceptación para los estudios de estabilidad complementarios será determinado por el cumplimiento de las especificaciones establecidas para estos. En el caso de la estabilidad de productos en el agua de bebida o en el alimento, debido a la mayor dispersión de datos esperada con base en los bajos niveles de concentración de principio activo a detectar, será aceptable una variación de contenido de principio activo de hasta QUINCE POR CIENTO (15 %) con respecto al valor inicial. En caso de antimicrobianos, deberá justificarse esta variación a fin de garantizar que no ocurra subdosificación.
- Se podrán realizar diseños diferentes a los propuestos en esta guía, siempre que estén debidamente justificados en función del tipo de producto y su riesgo, quedando a criterio de la autoridad regulatoria su aceptación.
- Los estudios de estabilidad realizados sobre productos veterinarios, ya sea formales (acelerados o de largo plazo) o los complementarios descritos en esta guía, conservan su vigencia a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, excepto cuando se hubieran producido cambios mayores cuya naturaleza requiriera su nueva realización (Ejemplo: cambios mayores en la composición de la formulación o en el método de fabricación).

6. BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

- CAMEVET - Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios EST 001 (revisión 2019)
- WHO Technical report series, No.1010, 2018 – Annex 10 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.
- CVM-GFI242 In-Use Stability Studies and Associated Labeling Statements for Multiple-Dose Injectable Animal Drug Products (CVM-GFI242), FDA-USA (Nov 2020).
- VICH GL3 Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products (revision), (2008, January).

- VICH GL4 Stability Testing of New Veterinary Dosage Forms (1999, May).
- VICH GL8 Stability Testing for Medicated Premixes (1999, Nov.).
- EMEA/CVMP/424/01 Guidance on in-use stability testing on veterinary medicinal products (2002).
- EMEA/CVMP/198/99 Maximum shelf-life for sterile medicinal products after opening (2001).
- Regulamento técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, anexo Instrução Normativa nº 15 – SDA – MAPA, Brasil (2005).
- Guía estabilidad Chile – SAG (vigente 2021).

7. AUTORES

Coordinador: CAPROVE Argentina

Grupo de trabajo - Oficiales:

Argentina

Colombia

Costa Rica

Cuba

Ecuador

Guatemala

México

Uruguay

Grupo de trabajo - Industria:

Argentina (CAPROVE-CLAMEVET)

Bolivia (APRIVET)

Brasil (ALANAC)

Colombia (APROVET)

Colombia (FENALCO)

Costa Rica (ASIFAN)

Costa Rica (CIA)

Cuba (LABIOFAM)

Ecuador (AENSA)

El Salvador (ALFA)

Guatemala (ASOVET)

México (ANALAV)

Nicaragua (CADIN)

Paraguay (CAPALVE)

Uruguay (CEV)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-02691506- -APN-DGTYA#SENASA - ANEXO VII - GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.